

# Pacienti s predsieňovou fibriláciou, liečení nesprávnou dávkou priameho orálneho antikoagulantia, majú zvýšenú kardiovaskulárnu mortalitu

J. Murín

## Súhrn

Pacienti s predsieňovou fibriláciou (PF) vyžadujú liečbu orálnymi antikoagulantmi (warfarínom alebo priamymi orálnymi antikoagulantmi, skratka v angl. je DOAC), aby sme zabránili vzniku náhlej cievnej mozgovej príhody alebo systémovej embolizácii. Cieľom práce bolo rozpoznať vplyv dávkovania DOAC u pacientov s non-valvulárnou novodiagnostikovanou PF, ale tiež hľadať asociáciu medzi dávkovaním DOAC a neskorším výskytom celkovej mortality, výskytom cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie alebo vznikom veľkých krvácajúcich príhod v priebehu 2-ročného sledovania chorých. Spomedzi 34 926 zahrnutých pacientov (2013–2016) v prospektívnom GARFIELD-AF (Global Assessment in the FIELD-AF) registri, obdržalo 10 426 pacientov liečbu DOAC. Väčšina pacientov (72,9 %) obdržala správne dávkovanie, 23,2 % pacientov bolo v liečbe poddávkovaných a 3,8 % chorých predávkovaných. Podskupina s nesprávnym dávkovaním oproti podskupine so správnym dávkovaním mala vyššie riziko celkovej mortality s relatívnym rizikom (RR) 1,24 (95% KI: 1,04–1,48), a RR bolo 1,25 pre podskupinu s poddávkovaním a RR bolo 1,19 pre podskupinu s predávkovaním DOAC. Vyšší výskyt úmrtí bol kardiovaskulárneho pôvodu a zahrňoval srdcové zlyhávanie aj infarkt myokardu. Riziko cievnej mozgovej príhody/systémovej embolizácie a tiež veľkých krvácaní nebolo významne rozdielne v podskupinách dávkovania, hoci poddávkovaní pacienti mávali významne nižšie riziko krvácania. Nevýznamný trend k vyššiemu riziku výskytu cievnych mozgových príhod/systémových embolizácií (RR 1,51) a veľkých krvácaní (RR 1,29) sa pozoroval u pacientov s predávkovaním liečby. **Záver:** Väčšina pacientov v registri GARFIELD-AF obdržala správne dávkovanie DOAC. Predpis neodporúčanej dávky asocioval s nárastom rizika úmrtia, obvykle kardiovaskulárneho úmrtia, v porovnaní s podskupinou pacientov liečených správnym dávkovaním, i po zohľadnení ďalších vstupných faktorov.

## Kľúčové slová

predsieňová fibrilácia – priame orálne antikoagulantia – kardiovaskulárna mortalita – cievna mozgová príhoda – krvácanie – dávkovanie antikoagulačnej liečby

## Summary

**Patients with atrial fibrillation treated by non-recommended dosing of direct oral anticoagulants have a higher risk of cardiovascular mortality.** Patients with atrial fibrillation (AF) are in need to be treated with oral anticoagulants (warfarin or direct oral anticoagulants, DOACs) to prevent stroke and systemic embolism. The aim here was to look at the impact of DOAC dosing in patients with nonvalvular newly diagnosed AF and its association with all-cause mortality, stroke/systemic embolism and major bleeding events during 2 years of follow-up. Of a total of 34,926 patients enrolled (2013–2016) in prospective GARFIELD-AF (Global Assessment in the FIELD-AF) registry, 10,426 patients received a DOAC. The majority of patients (72.9%) received recommended dosing, 23.2% were underdosed and 3.8% were overdosed. Non-recommended dosing compared with recommended one was associated with a higher risk of all-cause mortality with a hazard ratio (HR) of 1.24 (95% CI: 1.04–1.48), HR was 1.25 for underdosed subgroup and 1.19 for overdosed subgroup. The excess deaths were cardiovascular, including heart failure and myocardial infarction. The risks of stroke/systemic embolism and major bleeding were not significantly different, irrespective of the level of dosing, although underdosed patients had a significantly lower risk of bleeding. A nonsignificant trend to higher risks of stroke/systemic embolism (HR 1.51) and major bleeding (HR 1.29) was observed in patients with overdosing. **Conclusion:** In GARFIELD-AF, most patients received the recommended DOAC doses. Prescription of non-recommended doses was associated with an increased risk of death, mostly cardiovascular, compared with patients on recommended doses after adjusting for baseline factors.

## Key words

atrial fibrillation – direct oral anticoagulants – cardiovascular mortality – stroke – bleeding events – dosing of anticoagulants

## ÚVOD

Priame orálne antikoagulantia (tzv. DOACs, Direct Oral AntiCoagulants) sa užívajú v klinickej praxi asi jednu dekádu, a to vo viacerých klinických indi-

káciách, včítane prevencie cievnej mozgovej príhody u chorých s predsieňovou fibriláciou (PF). Tieto DOACs sú aspoň tak účinné ako warfarín v prevencii cievnej mozgovej príhody u PF, ale mávajú

nižšie riziko pre krvácanie, osobitne v intrakraniálnej lokalizácii, ale nezanebateľným nie je ani skutočnosť, že pri tejto liečbe nie je potrebné monitorovanie krvi v priebehu liečby [1]. Užíva-

nie týchto liekov na celom svete preto stúpa, ale medzi jednotlivými krajinami sú rozdiely v ich klinickom používaní – podmienené „štátnymi reguláciami“ pre dostupnosť liekov, obvykle podľa istých vstupných klinických charakteristík pacientov (ich obličkovej funkcie, telesnej hmotnosti  $\leq 60$  kg, veku  $\geq 80$  rokov, rizika pre krvácanie a pod.). A pravdepodobne preto môžu byť niektorí pacienti liečení „nesprávnou dávkou“ DOACs, t.j. nižšou či vyššou dávkou [2–4].

Veľmi zaujímavou sa preto javí analýza autorov Camm et al (2020) [5] z veľkého registra chorých s PF, z registra GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the FIELD-AF), ktorí analyzovali 2-ročné údaje registra pacientov podľa toho, či pacienti užívali/neužívali správne dávkovanie toho ktorého DOAC (liečiva) a aký to malo pre pacientov vplyv na výskyt kardiovaskulárnych (KV) príhod.

## CHARAKTERISTIKA REGISTRA GARFIELD-AF

Do registra boli zahrnutí asi pred 10 rokmi pacienti oboch pohlaví, vo veku  $\geq 18$  rokov, s prítomnou PF (zistenou klinickým vyšetrením vrátane EKG), trvania aspoň po dobu 6 týždňov (v čase nábora do registra), a pacienti mali okrem toho aj  $\geq 1$  rizikový faktor pre podporu vývoja cievej mozgovej príhody (a pacienti netrpeli valvulárnym kardiálnym ochorením) [5,6]. Spolu sa tak do registra dostalo 52 080 pacientov (v období 3/2010–8/2016) v 35 krajinách. Boli opakovane prešetrovaní v 2-ročných intervaloch.

Vstupne sa zaznamenávali tieto údaje o zaradených: demografické údaje, osobná anamnéza, liečba, typ PF, a aj antitrombotická liečba (warfarín, DOACs, antiagregačná liečba). Ďalej sa registrovali údaje o komponentoch skórovacích schém  $CHA_2DS_2-VASc$  a HAS-BLED hodnotiacich riziko vzniku cievej mozgovej príhody i riziko o možnosti vzniku krvácania.

Následne sa v súbore zbierali údaje o klinických príhodách zaradených: o výskyte príhod periférneho arteriálneho ochorenia či ischemickej choroby srdca (tu hlavne o príhodách akútneho koronárneho syndrómu); o príhodách chro-

nickej obličkovej choroby [7,8]; o príhodách chronického srdcového zlyhávania s ejekčnou frakciou  $\leq 40$  %, a o krvávacích stavoch (podľa International Society on Thrombosis and Haemostasis klasifikácie).

Pre túto analýzu zobrali autori [9] údaje z databázy GARFIELD-AF registra do časového obdobia 19. november 2018. Sústredili sa na prevenciu cievných mozgových príhod pomocou DOACs (t.j. rivaroxabánu, apixabánu, edoxabánu, dabigatranu), ktoré sú dostupné v Európe, v USA i v Japonsku. Všíkali si hlavne dávkovanie u jednotlivých DOACs (pod dávkovanie a predávkovanie). Zohľadňovali tu i vstupné charakteristiky pacientov, t.j. ich obličkovú funkciu (v registri neboli údaje o kreatinínemii, ale obličková funkcia bola hodnotená štádiami renálnej dysfunkcie podľa NKF z roku 2002 a roku 2013) [7,8], ich hmotnosť, ich vek a ich riziko krvácania – a analýzu dávkovania prešetrovali i v priebehu doby užívania týchto antikoagulancií [10,11].

## VÝSLEDKY Z GARFIELD-AF REGISTRA

V tejto analýze zohľadnili údaje u 34 926 pacientov (bola to kohorta 3 a 5 sledovania chorých v registri), ale do analýzy zaradili menšiu skupinu pacientov „len 10 426 pacientov“: rivaroxabánom liečených (4 491 pacientov, 43,1 %), apixabánom liečených (3 290 pacientov, 31,6 %), dabigatranom (2 359 pacientov, 22,6 %) a edoxabánom liečených (286 pacientov, 2,7 %). Ostatných pacientov (spolu 24 500 pacientov) nezaradili pre viaceré dôvody: buď neboli liečení antikoagulanciami alebo len warfarínom, alebo boli liečení viacerými antikoagulanciami, alebo chýbali informácie o obličkovej funkcii alebo o dávke DOACs.

Vstupné charakteristiky pacientov: väčšina zaradených (7 603 pacientov, 72,9 %) bola liečená správnou dávkou DOACs, temer štvrtina (2 423 pacientov, 23,2 %) zaradených užívala nižšie dávky DOACs (boli „poddávkovaní“) a malá podskupina bola „predávkovaná“ (400 pacientov, 3,8 %). Pacienti, ktorí boli liečení „nesprávnou dávkou“ DOACs (boli teda „poddávkovaní alebo predávkovaní“) oproti

tým, čo užívali správnu dávku DOACs, boli starší (77 rokov s poddávkovaním, 75 rokov s predávkovaním a 70 rokov s dobrou dávkou – i ďalej uvádzame údaje v tomto poradí „dávkovania“), bolo tu viac žien (50,8 %, 48,5 % a 41,7 %), mali vyššie hodnoty skóre v prípade  $CHA_2DS_2-VASc$  skóre (4,0; 4,0 a 3,0) a tiež GARFIELD-AF skóre (bolo vyššie riziko pre úmrtie [3,3; 4,7 a 2,2], tiež pre výskyt cievných mozgových príhod/systémových embolizácií [0,9; 1,4 a 0,7], aj pre krvácanie [1,2; 1,7 a 0,9]) a naopak menej často užívali alkohol (abstinenci: 61,6 %, 59,9 % a 47,4 %) a častejšie boli nefajčiarmi (68,9 %, 65,5 % a 62,8 %). Výskyt prípadov pacientov, liečených nesprávnou dávkou DOACs, stúpal s nárastom hodnoty  $CHA_2DS_2-VASc$  skóre – teda tí najrizikovejší pacienti mali častejšie nesprávne dávky DOACs. Pacienti s „poddávkovaním“ DOACs boli obvykle Ázijčania, osoby s nižšou hmotnosťou, osoby s demenciou a osoby s paroxyzmálnou formou PF. Pacienti s „predávkovaním“ DOACs obvykle mávali stredne ťažkú/ťažkú renálnu insuficienciu (67,5 % v ostatné 2 skupiny: 7,1 % a 8,6 %) a vyššie HAS-BLED skóre (2,0 v ostatní: 1,0 a 1,0).

Charakteristika dávkovania liečby: správnou dávkou boli liečené osoby na rivaroxabáne, na apixabáne a na dabigatrane (v úrovni 70,1–81,9 %), ale bolo tomu menej u osôb liečených edoxabánom (286 pacientov, obvykle Japoncov, v úrovni 40,6 %). Poddávkovanie sa dotýkalo 15,8–28,7 % pacientov liečených rivaroxabánom, apixabánom a dabigatranom, ale až 55,9 % pacientov liečených edoxabánom. A predávkovanie sa dotýkalo malej porcie liečených: apixabánom (1,3 %), dabigatranom (2,3 %), rivaroxabánom (6,5 %) a edoxabánom (3,5 %). U pacientov s predávkovaním malo až 67,5 % z nich prítomnú stredne ťažkú/ťažkú formu (štádium) chronickej obličkovej choroby, v prípade podskupiny pacientov liečených správnou dávkou (len 8,6 % pacientov malo stredne ťažkú/ťažkú formu chronickej obličkovej choroby) a v prípade chorých s poddávkovaním (len 7,1 % pacientov malo stredne ťažkú/ťažkú formu chronickej obličkovej choroby).

Nízka dávka DOACs (s poddávkováním) bola vo svete užívaná variabilne:

1. bola vo výskyte < 20 % pacientov (v krajinách Európy, USA, Kanady, Austrálie, Južnej Afriky, Argentíny);
2. bola vo výskyte 20–30 % (vo Francúzsku, Nemecku, Španielsku a Egypte);
3. bola vo výskyte 30–40 % (v Brazílii, Chile, Thajsku, Južnej Kórei a v Japonsku);
4. bola vo výskyte > 40 % (v Mexiku, na Strednom Východe, v Indii a v Číne).

V Česku to bolo menej ako 8 %, Slovensko zaradené nebolo.

Výskyt klinických príhod bol vyšší v podskupinách pacientov liečených nesprávnou dávkou DOACs oproti podskupine so správnou dávkou DOACs:

1. výskyt celkovej mortality (v podskupine s nesprávnou dávkou DOACs: 4,3 prípadov/100 osobo-rokov v. 2,5 prípadov/100 osobo-rokov v podskupine so správnou dávkou DOACs a relatívne adjustované [na vek, pohlavie, na typ PF, na prítomnosť diabetu a hypertenzie, na anamnézu krvácania/cievnej mozgovej príhody/srdcového zlyhávania/vaskulárneho ochorenia/fajčenia/veľa alkoholu] riziko [RR] bolo 1,24 [„v neprospech“] výskytu v podskupine s nesprávnou dávkou DOACs); zvýšený výskyt celkovej mortality sa dotýkal hlavne KV úmrtí (osobitne pri srdcovom zlyhávaní a pri akútnom infarkte a nebol v súvisi s cievnyimi mozgovými príhodami);
2. výskyt cievnej mozgovej príhody/systémovej embolizácie (v podobnom poradí ako predtým: 0,9 prípadov/100 osobo-rokov v. 0,7 prípadov/100 osobo-rokov a s RR 1,01);
3. veľké krvácanie (0,4/100 osobo-rokov v. 0,6/100 osobo-rokov a s RR 0,62, ak išlo o poddávkovanie, tak s RR 0,50; a ak išlo o predávkovanie, tak s RR 1,29; teda s nárastom krvácania).

Prediktory „poddávkovania“: ženské pohlavie, osoba nie kavkazského pôvodu, akútny koronárny syndróm, vaskulárne ochorenie, prekonaná cievna mozgová príhoda, diabetes a liečba pri

stabilnej angíne pektoris. Silnými prediktormi „poddávkovania“ boli: vek, hmotnosť, stredne ťažká/ťažká chronická obličková choroba.

### AKÉ JE POSOLSTVO ANALÝZY

Hlavným nálezom je poznanie, že DOACs liečivá sú správne v liečbe chorých s non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou dávkované – až u 73 % liečených. Sú však variácie medzi jednotlivými krajinami v tejto proporcii. Proporcía osôb s poddávkováním liečby je okolo 23 % a proporcía osôb s predávkováním je nízka (necelých 4 %).

Ale u osôb liečených nesprávnymi dávkami DOACs býva viacej klinických (nežaducích) príhod oproti podskupine pacientov liečených správnymi dávkami DOACs – ak zohľadníme „mnohé klinické parametre“, tak tu býva vyššia celková mortalita, ale nie výrazne vyšší výskyt mozgových a embolizačných príhod. Významne nižšie riziko krvácania bolo v podskupine pacientov, ktorí boli dávkovo poddávkovani, (ale to iste neprekvapuje). V prípade úmrtí išlo obvykle o kardiovaskulárne úmrtie buď pri srdcovom zlyhávaní, alebo v súvisi s infarktom myokardu.

Skutočnosťou analýzy je, že pacienti s najvyšším rizikom pre vznik mozgovej príhody (pri PF) častejšie obdržali liečbu nesprávnym dávkovaním. Silnými prediktormi pri poddávovaní liečby bývajú vyšší vek, nižšia hmotnosť a stredne ťažká či ťažká renálna insuficiencia.

Teda aj v oblasti prevencie cievnych mozgových príhod/systémových embolizácií u pacientov s non-valvulárnou predsieňovou fibriláciou, liečených novými antikoagulanciami (DOACs), je treba dbať na správne dávkovanie týchto liečiv. Zabezpečuje to účinnosť, ale súčasne i bezpečnosť liečby.

### Literatúra

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
2. Lindo VS, Kakkar VV, Melissari E. Cleaved anti-thrombin (ATc): a new marker for thrombin ge-

neration and activation of the coagulation system. *Br J Haematol* 1995; 89(1): 157–162. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb08923.x.

3. Krawczak M, Smith-Sorensen B, Schmidtke J et al. Somatic spectrum of cancer-associated single base-pair substitutions in the TP53 gene is determined mainly by endogenous mechanisms of mutation and by selection. *Hum Mutat* 1995; 5(1): 48–57. doi: 10.1002/humu.1380050107.

4. Patel Y, Kakkar VV, Authi KS. Calpain-induced down-regulation of protein kinase C inhibits dense-granule secretion in human platelets. Inhibition of platelet, aggregation or calpain activity preserves protein kinase C and restores full secretion. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1224(3): 480–488. doi: 10.1016/0167-4889(94)90285-2.

5. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One* 2013; 8(5): e63479. doi: 10.1371/journal.pone.0063479.

6. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012; 163(1): 13–19. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.011.

7. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158(11): 825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1–S266.

9. Camm JA, Cools F, Virdone S et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(12): 1425–1436. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.045.

10. Group JJW. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version. *Circ J* 2010; 74(11): 2479–2500. doi: 10.1253/circ.cj-88-0001.

11. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 2011; 75(7): 1539–1547. doi: 10.1253/circ.cj-11-0304.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločností Sanofi, Behring, prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Boehringer Ingelheim.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava  
jan.murin@gmail.com